

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-155776

(43)公開日 平成5年(1993)6月22日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 33/26	ABY	8314-4C		
	ADD	8314-4C		
47/38	B	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全6頁)

(21)出願番号 特願平3-317934

(22)出願日 平成3年(1991)12月2日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成3年9月2日
社団法人日本化学会発行の「日本化学会第62秋季年会
(合連合討論会)化学関係学協会連合協議会研究発表会
講演予稿集ⅠⅡ」に発表

(71)出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72)発明者 四ッ柳 隆夫

宮城県仙台市青葉区中山吉成二丁目9番10号

(72)発明者 星野 仁

宮城県仙台市太白区大崎町三番十号

(72)発明者 依田 智

宮城県仙台市青葉区角五郎二丁目二番十六号

(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高リン血症治療剤

(57)【要約】

【構成】本発明は、水酸化鉄を有効成分として含有することを特徴とする高リン血症治療剤を提供するものである。

【効果】本発明高リン血症治療剤は、殊に生体内のリン酸に対して高吸着能を有し、生体に適応して安全なリン酸吸着剤としての機能を有しており、この点より非常に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】水酸化鉄を有効成分として含有することを特徴とする高リン血症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、高リン血症治療剤、より詳しくはリン酸、特に生体液中に存在するリン酸を吸着、固定して高リン血症を治療し得る新しい医薬製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】続発性上皮小体機能亢進症(2° HPT)及び腎性骨異栄養症(Renal Osteodystrophy:ROD)は、進行した慢性腎不全(Chronic Renal Failure:CRF)において通常見られる合併症である。之等合併症の発生機序は多彩であるが、腎機能低下により糸球体濾過能が減少し、リン酸が体内に蓄積するために生じる高リン酸血症がその重要な因子の一つとして知られている。該高リン酸血症(高リン血症)は、各種の機序を介して骨代謝障害を引き起こすことも知られている。即ち、上記糸球体濾過能が減少すると、血清リン酸の上昇、カルシウムの低下が起こり、上皮小体ホルモンの分泌が刺激され、血清中のリン酸濃度は正常値に戻されるが、これが繰り返されると、慢性続発性上皮小体機能亢進症が引き起こされる。

【0003】また腎機能低下によれば、直接的に活性型ビタミンD₃合成が低下し、高リン酸血症も各種の機序を介して活性型ビタミンD₃合成を低下させる。該活性型ビタミンD₃は、腸管からのカルシウムの吸収、骨の吸収・形成に関与し、その合成の低下は、骨代謝障害の一因となる。

【0004】このような背景から、CRFにおける2° HPT及びRODの防止と治療には、高リン酸血症の治療が不可欠であり、現在、該高リン酸血症の治療には、腸管からのリンの吸収を抑制する水酸化アルミニウム、炭酸アルミニウム等のアルミニウム製剤、炭酸カルシウム等のカルシウム製剤、マグネシウム製剤、ケト酸/アミノ酸混合物、ジルコニウム化合物等のリン酸結合剤が用いられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記アルミニウム製剤は、リン酸結合剤として、現在最も常用されているが、その1日服用量は3~16gと多い上に、味が悪く、服用に困難を極めている。また、人工透析による長期生存例が増えるにつれ、上記アルミニウム(AI)製剤の投与、服用には、AIの蓄積が原因とされる骨軟化症、AI脳症等の副作用が数多く報告されている。之等の副作用はAI製剤がpHの低い胃内で一部溶解し、溶解されたAIが消化管より吸収され、血液から骨、その他の組織に達することにより引き起こされる。上記AI製剤に代わるリン酸結合剤として、カルシウム製剤も使用され

ているが、その使用は高カルシウム血症等の副作用を惹起することや、服用し難さ等の問題を抱えている。マグネシウム製剤もまた、上記カルシウム製剤と同様の問題がある。ケト酸/アミノ酸混合物は、血清リン酸低下効果が明確でない。ジルコニウム化合物等は、臨床で使用された実績がなく、安全性が確認されていない。このような背景の下、臨床では有効で安全な新しいリン酸結合剤の開発が強く望まれている。

【0006】

10 【問題点を解決するための手段】本発明者等は上記事情に鑑み、公知のリン酸結合剤にみられる欠点を全て解消した新しい製剤、殊にリン酸に対して高吸着能を有し、生体に適応して安全な新しい吸着剤を提供することを目指して、特に生体内におけるリン酸の選択的吸着、金属の溶出に関して鋭意研究を重ねた。その結果、水酸化鉄が公知のリン酸結合剤に比し、有効性、安全性において極めて有用なリン酸結合剤となり得ることを見出し、ここに本発明に至った。

【0007】即ち、本発明は水酸化鉄を有効成分として含有することを特徴とする高リン血症治療剤に係わる。

20 【0008】本発明の高リン血症治療剤は、その有効成分として上記の通り水酸化鉄を利用することに基づいて、該有効成分がリン酸に対して高吸着能を有し、また本製剤自体生体に適用して安全である。

【0009】特に本発明治療剤は、生体の消化器系及び血液中で示されるpH2~8の範囲内で極めて難溶性であり、必要電解質のバランスを乱すことなく、しかも公知のAI製剤より速かに大きいリン酸吸着能を示す特性を有している。

30 【0010】このことは、後記する実施例に示す通りである。即ち、水酸化鉄のリン酸吸着量は、生体の消化器系及び血液中で示されるpH2~8において、公知のAI製剤のリン酸吸着量を上回り、特に強酸性では著しい差が見られる。更に、AI製剤ではpH2の胃で吸着したリン酸がpH6~7の腸で脱着されることが懸念されるが、水酸化鉄は強酸性での多量の吸着は不可逆的であり、従って腸で脱着され生体に吸収されて副作用を伴うおそれも非常に少ない。事実、この水酸化鉄からの鉄(Fe)の溶出と、AI製剤からのAIの溶出とを、FeとAIとが最も溶解し易いpH2で比較すると、水酸化鉄はほとんどFeを溶出しませんが、AI製剤中の約10%のAIが溶出した。このことから、水酸化鉄が胃内で溶解し、消化管から吸収される問題が起きにくいことが示唆された。

【0011】いずれにせよ、本発明の高リン血症治療剤は、医薬品として非常に有効であることが明らかである。

50 【0012】本発明高リン血症治療剤は、水酸化鉄を有効成分とすることを必須とする。該水酸化第2鉄には水和物も包含される。水酸化鉄ゲルは通常入手される粉末

形態で本発明に有利に利用できる。水酸化鉄ゾルは通常好ましくはデキストラン等の多糖類を加えて粉末形態として本発明に有利に利用できる。

【0013】本発明医薬製剤は、通常上記有効成分化合物と共に製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤乃至賦形剤を例示でき、之等は得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0014】本発明製剤の投与単位形態としては、各種の形態を治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤等を例示できる。錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の削皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。丸剤形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。カプセル剤は常法に従い通常本発明有効成分化合物を上記例示の各種製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。更に本発明製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0015】本発明製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約30~100重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0016】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がな

く、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与される。

【0017】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約10~100mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

【0018】また本発明の高リン血症治療剤は、上記したように製剤を経口で生体に投与できる外に、該治療剤有効成分化合物としての水酸化鉄を、吸着カラムに充填して血液の体外循環、特に人工腎臓、例えば透析法における再生機構、更には直接血液灌流(Direct Hemoperfusion)システムに併用することもできる。

【0019】

【実施例】以下に本発明の高リン血症治療剤有効成分化合物のリン酸吸着剤としての有効性、安全性を実施例により更に詳細に説明する。

【0020】

【試験例1】リン酸吸着実験

①水酸化鉄製剤の調製

1M FeCl_3 水溶液に1M NaOH 水溶液を滴下してpH7としてゲル状沈殿を得る。該水酸化鉄ゲル沈殿をNo. 1 濾紙で吸引濾過し、蒸留水で洗浄する。該洗浄は濾液を硫酸酸性とした後、硝酸銀溶液を加えて白濁が生じなくなるまで、即ち、原料塩化鉄溶液250mlに対して約101程度の蒸留水を用いて行なう。上記洗浄後、沈殿を50℃で約24時間乾燥する(約10時間程度の乾燥で沈殿が硬いペレット状に固まるので、その都度乳鉢で粉碎して再度乾燥させる工程を繰り返行なう)。かくして得られた粉末はFeを50.2%含有していた。これは内部減圧したデシケーター内でシリカゲル上で保存される。

【0021】②比較A1製剤

比較のため市販の日本薬局方、乾燥水酸化アルミニウムゲルを用いた。これはA1を52.8%含有していた。

【0022】③試験法

試験液として37℃の10mM KH_2PO_4 溶液500mlを塩酸又は水酸化ナトリウムでpHを調整したものをを用いた。該試験液に上記①の水酸化鉄又は②の乾燥水酸化アルミニウムゲル1gを添加し、攪拌し、経時的にサンプリングして孔径0.45 μm のメンブランフィルターで濾過した。濾液中のリン酸濃度をリンモリブデンブルー法で測定し、またFe、Al濃度をフレイムレス原子吸光で測定した。

【0023】④結果

水酸化鉄及び乾燥水酸化アルミニウムゲルのリン酸吸着量(PBC)の経時変化をそれぞれ図1及び2に示す。

また、各種pHにおける3時間後の水酸化鉄及び乾燥水酸化アルミニウムゲルのリン酸吸着量を図3に示す。

【0024】図1において縦軸は水酸化鉄のリン酸吸着量(PBC/mmol及びPBC/mg)を、横軸は試料の添加後時間(t/分)を、図2において縦軸は乾燥水酸化アルミニウムゲルのリン酸吸着量(PBC/mmol及びPBC/mg)を、横軸は試料の添加後時間(t/分)をそれぞれ示し、各グラフは各pH時の値をプロットしたものである。また、図3において縦軸は水酸化鉄(Feと表示)又は乾燥水酸化アルミニウムゲル(AIと表示)のリン酸吸着量(PBC/mmol及びPBC/mg)を、横軸はpHを示す。

【0025】各図より、水酸化鉄のリン酸吸着量はpH2~8において、乾燥水酸化アルミニウムゲルのリン酸吸着量を上回り、特に強酸性では著しい差の見られることが明らかである。

【0026】更に上記試験において、添加したFe又はAIの量と吸着されたリン酸のモル比($PO_4^{3-}/(Fe, AI)$)を、各種pHにおいてプロットして、リン酸吸着の効率を見たのが図4である。

【0027】該図より、全てのpHにおいてFeはAIよりリン酸吸着の効率が高く、特に強酸性では著しく上回ることが明らかである。

【0028】また、水酸化鉄によるリン酸吸着がpH変化に対して不可逆的であるか否かにつき、水酸化鉄を用いて上記と同様にして、pH2で60分間リン酸を吸着させた後、pHを1つづつ上げて20分後の吸着量を測定することにより調べた。

【0029】得られた結果を図5に示す。

【0030】該図より、pH2で吸着されたリン酸のpH上昇に伴われる脱着量は、吸着量のpH特性から予想されるそれよりも少なく、このことから水酸化鉄のリン酸吸着能は、pH上昇にかかわらず不可逆的であることが判る。

【0031】最後に、最も溶解し易いpH2における水酸化鉄からのFeの溶出性と、乾燥水酸化アルミニウムゲルからのAIの溶出性とを対比した。

【0032】結果を図6〔縦軸：水酸化鉄又は乾燥水酸化アルミニウムゲルからのFe又はAIの溶出量(Fe又はAI/mmol)、横軸：試料添加後時間(t/分)〕を示す。

【0033】図6より水酸化鉄はFeがほとんど溶解しなかったが、乾燥水酸化アルミニウムゲルは約10%のAIが溶出した。

【0034】

【実施例1】カプセル剤の調製

水酸化鉄500gにL-HPC(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、信越化学社製)60g、乳糖28g及びとうもろこし澱粉6gを加えて混合する。この混合粉末にステアリン酸マグネシウム6gを添加した後、2

号カプセルに充填してカプセル剤を得る。

【0035】1カプセル当りの組成は以下の通りである。

【0036】

水酸化鉄	250mg
L-HPC	30mg
乳糖	14mg
とうもろこしでんぷん	3mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	300mg

【0037】

【実施例2】錠剤の調製

水酸化鉄500gにL-HPC(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、信越化学社製)60g、乳糖32g及びエアロジル(軽質無水ケイ酸、日本エアロジル)2gを加えて混合する。この混合粉末にステアリン酸マグネシウム6gを添加した後、10mmφの枠で打錠して錠剤を得る。

【0038】1錠当りの組成は以下の通りである。

20 【0039】

水酸化鉄	250mg
L-HPC	30mg
乳糖	16mg
エアロジル	1mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	300mg

【0040】

【実施例3】胃内滞留剤の調製

水酸化鉄400gに、結合剤として75gのカルボキシメチルセルロースを含有する微結晶セルロース(アビセル、旭化成工業社製)25gを混合し、得られる粉末を水で練合し、これを押出して、直径1.2~1.4mm、長さ約2~15mmの円柱状造粒物を得た。この造粒物を球形化装置(マルメライザー等)にて加工して、直径1.2~1.4mmの球体とした。この球体を乾燥(密度3.2~3.6g/mlのベレット)し、2号カプセルに充填した。

【0041】1カプセル当りの組成は以下の通りである。

40 【0042】

水酸化鉄	160mg
カルボキシメチルセルロース	30mg
微結晶セルロース	10mg
	200mg

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例1に従う水酸化鉄のリン酸吸着量(PBC)の経時変化を求めたグラフである。

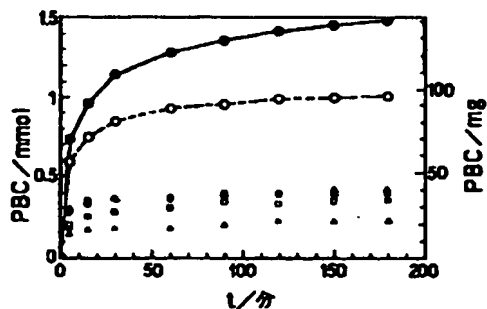
【図2】試験例1に従う乾燥水酸化アルミニウムゲルのリン酸吸着量(PBC)の経時変化を求めたグラフである。

7

【図3】試験例1に従う各種pHにおける3時間後の水酸化鉄及び乾燥水酸化アルミニウムゲルのリン酸吸着量を求めたグラフである。

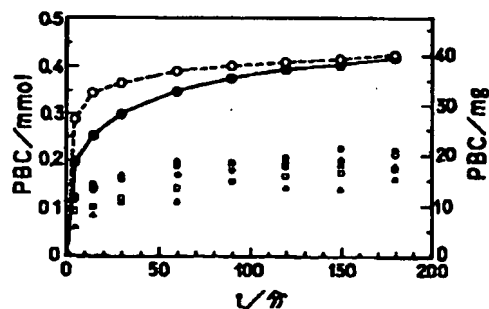
【図4】試験例1に従う添加したFe又はAlの量と吸着されたリン酸量とのモル比 ($\text{PO}_4^{3-}/(\text{Fe}, \text{Al})$) を各種pHにおいてプロットしてリン酸吸着の効率を求めたグラフである。

【図1】



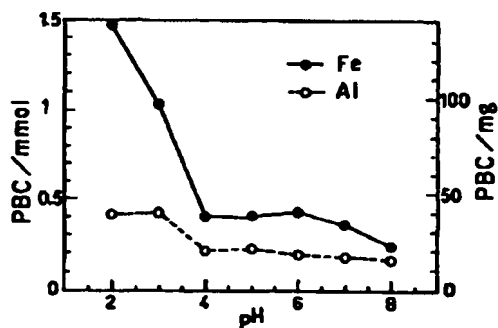
● pH2
○ pH3
● pH4
○ pH5
● pH6
○ pH7
▲ pH8

【図2】

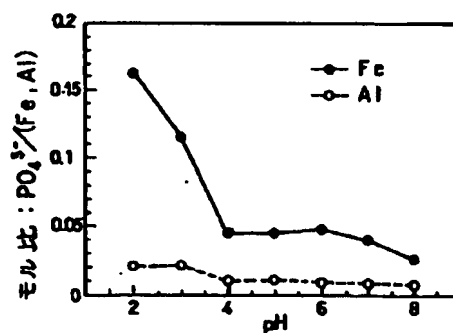


● pH2
○ pH3
● pH4
○ pH5
● pH6
○ pH7
▲ pH8

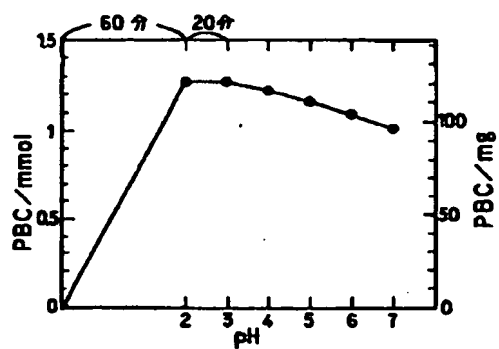
【図3】



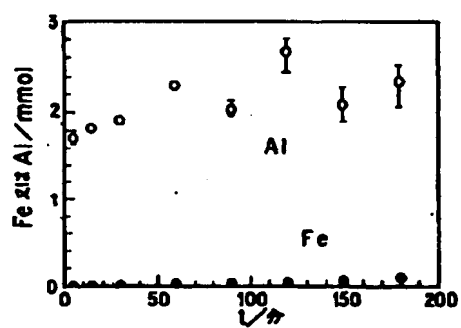
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(72)発明者 菅野 高夫
 茨城県高萩市安科川20番地 ドミトリ安科
 川寮3-8